

On the use of food supplements

Citation for published version (APA):

Vrolijk, M. F. (2017). *On the use of food supplements: potential adverse effects*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20170614mv>

Document status and date:

Published: 01/01/2017

DOI:

[10.26481/dis.20170614mv](https://doi.org/10.26481/dis.20170614mv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 8

Summary

Samenvatting

Valorisatie addendum

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of publications



Summary

The aim of the present thesis was to investigate potential adverse effects of food supplements either combined with other food supplements or drugs or in isolation. The world population is rapidly ageing. This leads to increased needs in medical and social health care. Next to medicines, nutrition is becoming more important as a way of maintaining and promoting health and treating diseases. Nutraceuticals, which are bioactive compounds derived from food, are being developed to improve peoples' health status. These also comprise food supplements. The use of food supplements has exploded over the past years. The number of food supplement products that is offered by shops, supermarkets and online shops is massive. All these supplements claim to improve health or battle diseases. The enormous increase in food supplement use is based on the widespread believe that the products are healthy and that products of natural origin are safe. Peoples' perception on food supplements is that they only have benefits, while they are unaware of their potential risks. Remarkably, adverse effects by food supplements, which are for instance caused by interactions with drugs, are scarcely investigated. Our research identified potential adverse effects by food supplements and shows that the perception that food supplements only have beneficial effects is incorrect.

Perception on antioxidants

Especially for antioxidants the expectations are very high. Antioxidants are considered as being important agents in the protection against oxidative stress and ageing. Many food supplements are available that are rich in antioxidants. They are used on a large scale with this idea that antioxidants are healthy. Moreover, the use of all kinds of antioxidants in high doses was recommended for supplementation. In **chapter 2** the changing perception on the health effects of antioxidants is discussed, using two examples, namely vitamin E and β -carotene. Vitamin E is an antioxidant that has been shown to have numerous beneficial health effects. In contrast, β -carotene was generally considered as being toxic, since the ATBC study was published in 1994. Remarkably, both antioxidants were shown to have a similar toxicity in cells exposed to BPDE by inhibiting the protective enzyme GST π . Based on these findings, it could be concluded that both vitamin E and β -carotene have toxic effects when combined with electrophilic compounds, which can be found in cigarette smoke or coal tar cream. Supplementation of antioxidants does not necessarily have to be beneficial and a natural origin is no guaranty for safety. It is therefore important to come to an accurate benefit-risk analysis.

Adverse interactions between food supplements and drugs

Supplementation of food supplements may lead to adverse health effects. Especially elderly, in which a decline in structure and function of organs and organ systems occur, are more prone to adverse effects of food supplements. Moreover, the use of multiple drugs is also common in elderly, which increases the chance of drug-supplement interactions. The main types of interactions between drugs and dietary supplements are pharmacodynamic interactions and pharmacokinetic interactions. In **chapter 3**, we have evaluated a pharmacodynamic interaction of a food supplement, quercetin, and a drug, tamsulosin on

isolated mesenteric arteries. A very common age-related disease is benign prostatic hyperplasia (BPH). As men age, they are more likely to develop prostate problems. Alpha-adrenergic receptor–blocking agents such as tamsulosin are used to treat BPH. Although the tamsulosin effect is aimed at α_{1A} -adrenoceptors in the prostate, it will also block α_{1A} - and α_{1D} -adrenoceptors in the vasculature. Our results showed that the combination of tamsulosin with quercetin or quercetin metabolites was far more potent than the compounds in isolation. It was shown that the supplement quercetin strongly potentiates the α_1 -adrenoceptor antagonizing effects of the drug tamsulosin. The strong pharmacodynamic interaction between the food supplement quercetin and tamsulosin underlines the impact of supplement-drug interactions that warrant more research.

Anticholinergic accumulation

Anticholinergic effects of drugs arise by blocking cholinergic neurotransmission, more specifically by blocking the muscarinic receptors in the brains. These receptors play an important role in numerous processes, including cognition and movement. In 2008 the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale was developed, in which drugs are categorized based on their anticholinergic effect. In **chapter 4** it is shown that the affinity of the drugs for the muscarinic receptors correlated well with their ACB scores. We found that food supplements also have the ability to bind to these receptors. It was shown that the combination of several drugs and supplements had an affinity that is higher than the affinity of the individual compounds. This explains the process of anticholinergic accumulation. It is concluded that the anticholinergic side effect of a single compound, for instance a drug or a food supplement, is often relatively mild. However, when several compounds are taken simultaneously, more of the receptors will be blocked, which aggravates the effect and hence the potential anticholinergic side effect.

Iron supplements and magnesium peroxide

Ageing is also accompanied by changes in the gastro-intestinal system, such as reduced absorption of nutrients and an increases risk for gastro-esophageal reflux disease. Because of the reduced absorption of nutrients, malnutrition is very common among elderly. Moreover, iron deficiency is the single most prevalent nutritional deficiency worldwide with elderly as a group with the highest prevalence. In order to maintain iron levels, iron supplements are often used. Numerous iron supplements are present, each containing relatively high doses of iron. In **chapter 5**, we focused on the hazardous interaction between iron supplements and magnesium peroxide. In our study it was shown that iron supplements induced the formation of hydroxyl radicals. This was augmented by magnesium peroxide, an antacid that is available as OTC drugs. This is an example of an interaction between a food supplement and an OTC, indicating that also the use of self-medication can lead to hazardous interactions.

Vitamin B₆

Vitamin B₆ is important for many physiological functions, being a coenzyme in reactions that are involved in amino acid, carbohydrates and lipid metabolism and neurotransmitter

synthesis. Vitamin B₆ supplements are one of the most used supplements. Recently, Lareb published a report concerning the side effects of vitamin B₆ supplements. Since 2014, more than 50 cases of sensory neuronal pain were reported after taking vitamin B₆ supplements in the Netherlands. These complaints are similar to those observed in people with a vitamin B₆ deficiency. However, the molecular mechanism of vitamin B₆ induced toxicity is unknown. In **Chapter 6** the neuropathy observed after taking a relatively high dose of vitamin B₆ supplements is examined. Our results indicate that vitamin B₆ toxicity is caused by competition between the active pyridoxal-5'-phosphate and the inactive pyridoxine. Pyridoxine induced cell death in human neuroblastoma cells, whereas pyridoxal-5'-phosphate prevented cell death induced by pyridoxine. On a molecular level, pyridoxine can inhibit pyridoxal-5'-phosphate dependent processes, since we found that pyridoxine inhibited the enzyme activity of two pyridoxal-5'-phosphate dependent enzymes. As a consequence, the paradox arises that the symptoms of vitamin B₆ supplementation are similar to those of vitamin B₆ deficiency.

Overall conclusion

Although the expectations of food supplements are very high, the number of adverse events involving these supplements is increasing. These adverse events are often caused by over-consumption of food supplements and by interactions with other food supplements or drugs. It is therefore important to evaluate their benefits and risks in an accurate benefit-risk assessment. In the future, more attention should be paid to the adverse effects of food supplements, including supplement-drug interactions, which could lead to serious adverse events. Additionally, a good education of consumers and healthcare professionals in the field of food supplements is essential to provide them with the right information and to prevent serious side effects due to food supplements.

Chapter 8

Summary

Samenvatting

Valorisatie addendum

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of publications



Samenvatting

Het doel van dit proefschrift is om mogelijke negatieve effecten van voedingssupplementen te identificeren, al dan niet gecombineerd met medicijnen of andere supplementen. De wereldbevolking is snel aan het vergrijzen. Dit leidt tot een toename in behoeftes in de medische en sociale zorg. Naast medicatie, wordt voeding meer en meer gebruikt als een middel voor het behoud en de bevordering van de gezondheid en de behandeling van ziekten. Nutraceuticals, welke bioactieve stoffen zijn die uit voeding worden afgeleid, worden ontwikkeld om de gezondheidstoestand van mensen verbeteren. Onder nutraceuticals vallen ook de voedingssupplementen. Er heeft een enorme toename plaatsgevonden in het gebruik van voedingssupplementen over de afgelopen jaren. Het aantal voedingssupplementen, dat wordt aangeboden door winkels, supermarkten en online winkels is enorm. Van al deze supplementen wordt beweerd dat ze de verbetering van de gezondheid stimuleren of helpen bij ziektebestrijding. De enorme toename in het gebruik van voedingssupplementen is gebaseerd op de algemene opinie dat deze producten gezond zijn en dat producten van natuurlijke oorsprong per sé veilig zijn. De algemene perceptie van mensen over voedingssupplementen is dat ze alleen maar voordelen hebben, terwijl zij zich niet bewust zijn van potentiële risico's. Nadelige effecten van voedingssupplementen, die bijvoorbeeld worden veroorzaakt door interacties met geneesmiddelen, worden nauwelijks onderzocht. Ons onderzoek identificeert potentiële nadelige gevolgen van voedingssupplementen en toont aan dat de perceptie dat voedingssupplementen alleen gunstige effecten hebben, onjuist is.

Perceptie van antioxidanten

Voornamelijk voor antioxidanten zijn de verwachtingen zeer hoog. Antioxidanten worden beschouwd als belangrijk middelen in de bescherming tegen oxidatieve stress en veroudering. Veel voedingssupplementen zijn beschikbaar die rijk zijn aan antioxidanten. Deze worden op grote schaal gebruikt met het idee dat antioxidanten alleen maar gezond zijn. Bovendien wordt het gebruik van alle soorten van antioxidanten in hoge dosering aanbevolen voor suppletie. In **hoofdstuk 2** wordt de veranderende perceptie over de gezondheidseffecten van antioxidanten besproken, aan de hand van twee voorbeelden, namelijk vitamine E en β -caroteen. Vitamine E is een antioxidant dat is aangetoond vele gunstige gezondheidseffecten te hebben. β -caroteen daarentegen wordt over het algemeen beschouwd als toxisch, sinds de ATBC studie in 1994 werd gepubliceerd. In onze studie werd opmerkelijk gevonden dat beide antioxidanten een soortgelijke toxiciteit vertoonden in cellen die blootgesteld werden aan BPDE. Dit wordt verklaard door de remming van het beschermende enzym GST π . Op basis van deze bevindingen kan worden geconcludeerd dat zowel vitamine E en β -caroteen toxische effecten hebben in combinatie met elektrofile verbindingen, die aanwezig zijn in sigarettenrook of koolteer crème. Suppletie van antioxidanten hoeft niet noodzakelijk gunstig te zijn en natuurlijke oorsprong is geen garantie voor veiligheid. Het is daarom belangrijk om een nauwkeurige baten-risico-analyse te maken.

Nadelige interacties tussen voedingssupplementen en geneesmiddelen

Suppletie van voedingssupplementen kan leiden tot nadelige effecten op de gezondheid. Voornamelijk ouderen zijn meer vatbaar voor de nadelige effecten van voedingssupplementen, aangezien er zich in ouderen een afname van de structuur en functie van organen en orgaansystemen voordoet. Bovendien komt het gelijktijdige gebruik van meerdere medicijnen ook voor bij ouderen, wat de kans op geneesmiddel-interacties met supplementen verhoogt. De belangrijkste soorten interacties tussen geneesmiddelen en voedingssupplementen zijn farmacodynamische interacties en farmacokinetische interacties. In **hoofdstuk 3** hebben we een farmacodynamische interactie tussen het voedingssupplement, quercetine, en een medicijn, tamsulosine, op geïsoleerde mesenteriale slagaders besproken. Een veel voorkomende leeftijd gerelateerde ziekte is benigne prostaathyperplasie (BPH). Naarmate mannen ouder worden, zijn ze meer kans om prostaat problemen te ontwikkelen. Alfa-adrenergische receptor blokkerende middelen zoals tamsulosine worden gebruikt voor de behandeling van BPH. Hoewel het tamsulosine effect gericht is op α_{1A} -adrenoceptoren in de prostaat, zal het ook de α_{1A} -en α_{1D} -adrenoceptoren in de vasculatuur blokkeren. Onze resultaten laten zien dat de combinatie van tamsulosine met quercetine of quercetine metabolieten veel sterkere effecten hadden dan de verbindingen afzonderlijk. Er werd aangetoond dat het supplement quercetine de antagonistiserende effecten van het geneesmiddel tamsulosine op de α_1 -adrenoceptor sterk versterkt. De sterke farmacodynamische interactie tussen het voedingssupplement quercetine en tamsulosine onderstreept de impact van supplement-interacties met andere geneesmiddelen die meer onderzoek rechtvaardigen.

Anticholinergische stapeling

Anticholinerge effecten van geneesmiddelen ontstaan door het blokkeren van cholinerge neurotransmissie, in het bijzonder door blokkeren van de muscarine receptoren in de hersenen. Deze receptoren spelen een belangrijke rol bij talrijke processen, waaronder cognitie en beweging. In 2008 werd de Anticholinergica Cognitive Burden (ACB) schaal ontwikkeld, waarin drugs worden gecategoriseerd op basis van hun anticholinerge werking. In **hoofdstuk 4** wordt aangetoond dat de affiniteit van de geneesmiddelen voor de muscarine receptoren goed correleerden met hun ACB scores. Wij laten zien dat voedingssupplementen ook het vermogen hebben om aan deze receptoren te binden. Er werd aangetoond dat de combinatie van verschillende geneesmiddelen en supplementen een affiniteit had die hoger is dan de affiniteit van de afzonderlijke verbindingen. Dit verklaart het proces van anticholinergische stapeling. Geconcludeerd wordt dat de anticholinergische bijwerking van een enkele verbinding, bijvoorbeeld een geneesmiddel of een voedingssupplement, vaak relatief mild. Echter, wanneer meerdere verbindingen tegelijkertijd worden ingenomen, zullen meer van de receptoren worden geblokkeerd, waardoor het effect en daarmee de potentiële anticholinergische bijwerking verergerd wordt.

IJzer supplementen en magnesium peroxide

Veroudering gaat ook gepaard met veranderingen in het maag-darmkanaal, zoals een verminderde opname van voedingsstoffen en een stijging van het risico op gastro-oesofageale refluxziekte. Vanwege de verminderde opname van voedingsstoffen, komt ondervoeding veel voor bij bejaarden. Bovendien is ijzertekort de meest voorkomende voedingstekorten wereldwijd, met ouderen als groep met de hoogste prevalentie van dit tekort. Om het ijzer niveau op peil te houden, worden ijzersupplementen vaak gebruikt. Talrijke hoeveelheden van ijzersupplementen zijn beschikbaar op de markt, elk met relatief hoge doseringen ijzer. In **hoofdstuk 5** hebben we ons gericht op de potentieel gevaarlijke interactie tussen ijzersupplementen en magnesium peroxide. In onze studie is aangetoond dat ijzersupplementen de vorming van hydroxyl radicalen induceert. Dit effect werd vergroot door magnesium peroxide, een antacidum dat beschikbaar is als zelfzorgmedicijn. Dit is een voorbeeld van een interactie tussen een voedingssupplement en een zelfzorgmedicijn, wat aangeeft dat ook het gebruik van zelfmedicatie kan leiden tot gevaarlijke interacties.

Vitamine B6

Vitamine B6 speelt een belangrijke rol in veel fysiologische processen, aangezien het een co-enzym is dat in veel reacties betrokken is, zoals in het metabolisme van aminozuren, koolhydraten en vetmetabolisme en neurotransmitter synthese. Vitamine B6 supplementen zijn een van de meest gebruikte supplementen. Onlangs heeft Lareb een rapport gepubliceerd over de bijwerkingen van vitamine B6 supplementen. Sinds 2014 werden meer dan 50 gevallen van sensorische neuronale pijn gemeld na het nemen van vitamine B6 supplementen. Deze aandoeningen komen overeen met die waargenomen bij mensen met een tekort aan vitamine B6. Het moleculaire mechanisme van vitamine B6 geïnduceerde toxiciteit is echter niet bekend. In **hoofdstuk 6** wordt de vitamine B6-geïnduceerde neuropathie onderzocht. Onze resultaten geven aan dat vitamine B6 toxiciteit wordt veroorzaakt door competitie tussen de actieve pyridoxal-5'-fosfaat en inactieve pyridoxine. Toevoeging van pyridoxine leidde tot celdood van humane neuroblastoma cellen, terwijl pyridoxal-5'-fosfaat deze door pyridoxine geïnduceerde celdood kon voorkomen. Op moleculair niveau kan pyridoxine pyridoxal-5'-fosfaat-afhankelijke processen remmen, wat bevestigd wordt door onze bevinding dat pyridoxine de enzymactiviteit van twee pyridoxal-5'-fosfaat-afhankelijke enzymen remde. Hierdoor ontstaat de paradox dat de symptomen veroorzaakt door vitamine B6 supplementen vergelijkbaar zijn met die van vitamine B6-deficiëntie.

Algemene conclusie

Hoewel de verwachtingen van voedingssupplementen erg hoog zijn, is het aantal ongewenste voorvallen waarvan deze supplementen de oorzaak zijn, toegenomen. Deze bijwerkingen worden vaak veroorzaakt door overconsumptie van voedingssupplementen en door interacties met andere voedingssupplementen of geneesmiddelen. Daarom is het belangrijk om de voordelen en risico's in een nauwkeurige baten-risico analyse te evalueren. In de toekomst moet er meer onderzoek worden gedaan naar de negatieve

effecten van voedingssupplementen, inclusief supplement-medicijn interacties, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen. Daarnaast is een goede informatievoorziening aan de consumenten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op het gebied van voedingssupplementen essentieel om hen te voorzien van de juiste informatie en zo ernstige bijwerkingen als gevolg van voedingssupplementen te voorkomen.